



УДК 547.962'458.27:541.63

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВАЛЕНТНОГО КОМПЛЕКСА
О- β -N-АЦЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНИЛ-(1-4)-N-АЦЕТИЛ-D-
МУРАМОВОЙ КИСЛОТЫ С L-АЛАНИЛ- α -D-ГЛУТАМИЛАМИДОМ

Макумов И.С., Годжаев И.М.

Азербайджанский государственный университет им. С. М. Кирова, Баку

Ионов Е.М.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР,
Москва

Проведен теоретический конформационный анализ гликопептида, состоящего из О- β -N-ацетил-D-глюкозаминил-(1-4)-N-ацетил-D-мурамовой кислоты, валентно связанной с L-Ala-D-Glu-NH₂. Показано, что наиболее предпочтительная конформация дисахаридной части молекулы существенно отличается от таковой в структуре α -хитина. Конформация пептидной части является оптимальной для свободного состояния. Найденная структура гликопептида сопоставлена с имеющимися расчетными, модельными и экспериментальными данными.

Интерес, проявляемый к конформациям гликопептидов, связан прежде всего с тем, что они представляют собой структурные единицы пептидогликана мурениновой оболочки бактерий. Поэтому первые данные, касающиеся конформаций гликопептидов, получены из моделей, которые были предложены разными авторами для бактериальной стенки. Вопрос о конформации гликопептидов в пептидогликане остается открытым. Это объясняется сложностью самой задачи, а также тем, что строение бактериальной стенки существенно зависит от вида бактерий. Согласно Келеману и Роджерсу [1], Олдмиксону и соавт. [2], Форманеку и соавт. [3], гликановые цепи имеют конформацию сильно вытянутой спирали с двумя остатками глюкозы на один виток, которая была впервые предложена Карлстрёмом для α -хитина [4]. Бурже и соавт. [5] и Либисчянски с соавт. [6] исключают такую возможность. Вместо спирали Карлстрёма в работе [5] предложена правая спираль с восемью остатками на виток, а в работе [6] — правая спираль с 2,5 остатками на виток.

Еще менее определенной является ситуация в отношении пептидов, которые замещают карбоксильные атомы водорода остатков мурамовой кислоты. Келеман и Роджерс [1] предлагают псевдо- β -конформацию, Олдмиксон и соавт. [2], напротив, считают более реальной свернутую структуру, которая, правда, легко трансформируется в развернутую. Форманек с соавт. [3] пришли к выводу, что единственно возможной конформацией пептидов является спираль Донохью с 2,2 остатками на виток [7]. Ничего конкретного в этом плане не говорится у Бурже с соавт. [8], которые по-

Сокращения: G — N-ацетил-D-глюкозамин, M — N-ацетил-D-мурамовая кислота.

лагают, что во всяком случае пептиды имеют нерегулярные конформации с элементами спирали и складчатого листа. Наконец, Барникет с соавт. [9] осуществили полуэмпирический расчет конформаций пентапептида $\text{CH}_3\text{CO-L-Ala-D-Glu(L-Lys-D-Ala-D-Ala)}$, который моделирует привески к остаткам мурамовой кислоты в цепи гликана, и пришли к выводу, что регулярные конформации α -спиралей и β -структур недопустимы. Конформации, предложенные Форманеком с соавт. [3] и Бурже с соавт. [8], также оказались высокоэнергетическими. Подобная проверка конформаций Олдмиксона и соавт. [2] не проводилась, поскольку в цитируемой работе двугранные углы не даются. Однако и эти конформации считаются неудовлетворительными, так как они подобраны для α -хитиновой структуры гликанов, которую ранее Лабисчински с соавт. [6] признали непригодной. Кроме того, они не совпадают по форме с найденной авторами глобальной конформацией в виде кольцеобразной структуры, стабилизируемой водородными связями карбоксильной группы последнего D -Ala с иминогруппой первого L -Ala и α -карбонильной группой D -Glu.

Вирудачалам и Рао [10] провели аналогичный расчет гликопептида, в котором фрагмент G-M образует пептидную связь с L -Ala- D -Glu(L -Lys- D -Ala- D -Ala) через карбонильный атом углерода мурамовой кислоты. Полученная в этой работе оптимальная конформация молекулы не отвечает ни одной из указанных выше моделей как в отношении гликана, так и в отношении пептида. Таким образом, общепринятой модели пептидогликана нет, поэтому дальнейшее конформационное исследование должно прояснить ситуацию.

В настоящем сообщении приведены результаты исследования гликопептидного валентного комплекса, в котором дисахаридная часть G-M образует пептидную связь с фрагментом L -Ala- D -Glu-NH₂ через карбонильный углерод остатка D -молочной кислоты. Такой гликопептид является наиболее инвариантным элементом повторяющейся единицы муреинов, и его изучение может служить первым шагом в конформационном анализе всей структуры.

Расчетная модель и потенциальные функции. На рис. 1 показана расчетная модель молекулы и двугранные углы, определяющие ее конформацию. Поскольку стандартной номенклатурой углеводов [11] конформационные параметры не предусмотрены, мы описывали конформацию фрагмента G-M двугранными углами Q_i^j и Q_i^k , где индекс i — номер атома, образующего связь, вращение вокруг которой рассматривается. Углы при гликозидной связи обозначены через φ_g и ψ_g . За начало отсчета принято *цис*-положение связей. Для примера на рис. 1 в проекциях Ньюмена приведены положения атомов для $\varphi_g=180^\circ$, $\psi_g=0^\circ$ и $Q_M^3=180^\circ$. Конформация пептидной части молекулы описывалась согласно стандартной номенклатуре [12] (остаток D -молочной кислоты формально отнесен к D -Ala).

Длины связей и валентные углы для N-ацетильных групп и аминокислот взяты из работы Момани и соавт. [13]. Пиранозные кольца остатков глюкозы фиксировались в конформации кресла 4C_1 , наиболее стабильной согласно многочисленным рентгеноструктурным, ЯМР и расчетным данным (см., например, [14–16]). Для геометрии фрагмента G-G мы использовали данные Рао и соавт. [16]. Отметим, что результаты конформационного анализа мало чувствительны к координатам, предложенным для пиранозного кольца разными авторами [5, 17]. Анализ структур олигосахаридов в кристаллическом состоянии показывает, что ϵ^1 может меняться от 113° до 119° [18]. Поэтому углы ϵ^1 и ϵ^2 рассматривались нами как переменные с начальными значениями по 116° .

Конформационная энергия определялась как сумма энергий невалентных, электростатических, а также торсионных взаимодействий с учетом H-связей и деформации валентных углов ϵ^1 и ϵ^2 . Невалентные взаимодействия учитывались по потенциалу Леннарда — Джонса с параметрами

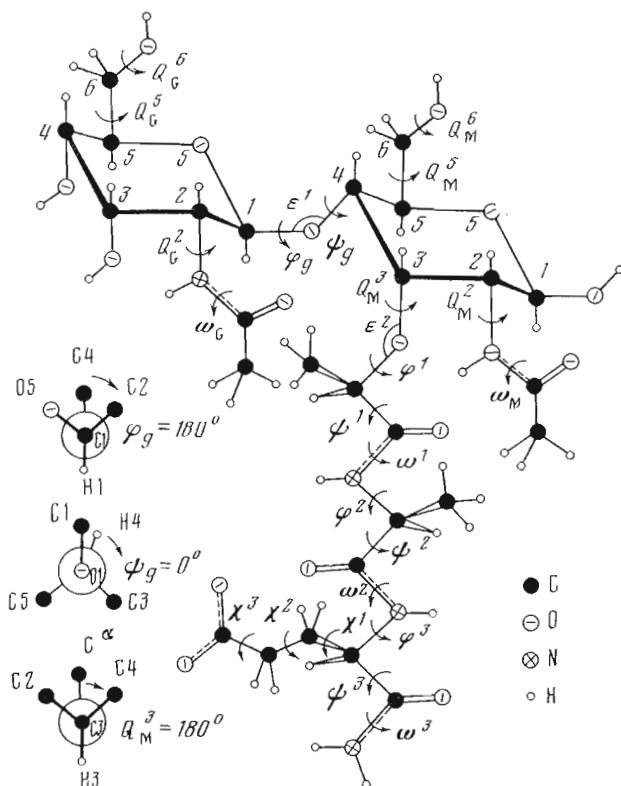


Рис. 1. Расчетная модель гликопептида

Скотта и Шераги [19]. Электростатические взаимодействия рассматривались в монополюльном приближении по закону Кулона с эффективной диэлектрической проницаемостью, равной 10, что соответствует водной среде. Для атомов фрагмента G-M использовались заряды, рассчитанные Вирудачаламом и Рао [10], а для атомов пептидной части *L*-Ala-*D*-Glu-NH₂ — заряды Полада и Шераги [20]. Величины барьеров вращения для торсионного потенциала в пептидной части взяты из обзора [21], а для углов вращения вокруг гликозидной связи принято значение 2,8 ккал/моль, как в диметилловом эфире [22]. Величины барьеров вращения вокруг C—C- и C—O-связей СН₂ОН-групп выбраны по аналогии с соответствующими величинами для боковой цепи серина [21]. Боковые цепи остатков Ala, OH- и СН₃-группы колец фиксировались в наиболее предпочтительной скрещенной конформации.

Н-связи учитывались по потенциалу Морзе с оптимальным значением энергии —1,5 ккал/моль. Деформация углов ϵ^1 и ϵ^2 оценивалась со спектральной константой упругости 60 ккал/моль·рад², что примерно в 2 раза превышает конформационную константу упругости для C_{sp³}-атома [23]. Спектральные константы эффективно учитывают невалентные 1–3-взаимодействия, которые в общем случае исключаются как постоянные.

Расчет гликопептида проводился в несколько стадий. Сначала была проанализирована молекула СН₃CO-*D*-Ala-*L*-Ala-*D*-Glu-NH₂, моделирующая заместитель при атоме C3 второго остатка глюкозы, и определены возможные ориентации N-ацетильной группы в пиранозном кольце. Нулевые приближения для трипептида взяты из результатов расчета соответствующих монопептидов с учетом конфигураций остатков [24]. Затем для дисахарида, состоящего из двух остатков глюкозы G1 и G2, были построены три конформационные карты ϕ_g — ψ_g , отвечающие различным ориентациям СН₂ОН-группы в G2, и найдены допустимые значения углов враще-

Оптимальные конформации трипептида $\text{CH}_3\text{CO-D-Ala-L-Ala-D-Glu-NH}_2$

Конформация молекулы	Относительная энергия, ккал/моль	Конформация молекулы	Относительная энергия, ккал/моль	Конформация молекулы	Относительная энергия, ккал/моль	Конформация молекулы	Относительная энергия, ккал/моль
Полусвернутые формы				Свернутые формы		Развернутые формы	
<i>P-R-P</i> ₁₁	0,4	<i>L-B-P</i> ₁₁	4,7	<i>P-B-P</i> ₁₁	3,7	<i>L-R-P</i> ₁₁	3,8
12	0,6	12	4,8	12	3,6	12	3,5
22	3,5	22	5,3	22	5,2	22	5,4
23	3,4	23	4,7	23	3,3	23	4,7
32	0,8	32	5,1	32	4,1	32	3,8
<i>P-R-L</i> ₁₁	2,4	<i>L-B-L</i> ₁₁	4,4	<i>P-B-L</i> ₁₁	2,7	<i>L-R-L</i> ₁₁	3,9
12	0,0	12	4,2	12	2,9	12	3,4
22	3,4	22	4,4	22	3,1	22	5,2
23	4,4	23	5,1	23	4,0	23	6,1

Таблица 2

Оптимальные конформации (β 1-4)-N-ацетил-D-глюкозаминил-N-ацетил-D-глюкозамина

Конформация G1-G2	τ_g	ψ_g	Относительная энергия, ккал/моль	Конформация G1-G2	φ_g	ψ_g	Относительная энергия, ккал/моль
A	56	0	0,0	D	17	178	0,1
B	11	-39	0,1	E	166	6	1,9
C	63	-157	0,1	F	123	-32	8,3

ния при гликозидной связи. Оптимальные конформации фрагмента G-M определены далее путем замены атома водорода при кислороде O3 второго кольца молекулы G1-G2 на остаток D-молочной кислоты и построения карт $Q_M^3 - \varphi^1$. Наконец были оптимизированы начальные приближения гликопептида, найденные из комбинаций минимумов для фрагментов G-M и $\text{CH}_3\text{CO-D-Ala-L-Ala-D-Glu-NH}_2$.

Обсуждение результатов расчета. Данные, полученные после анализа трипептида, приведены в табл. 1. Буквами *R*, *B*, *L* и *P* обозначены состояния основных цепей аминокислотных остатков. У остатка в *L*-конфигурации состояние *R* отвечает на конформационной карте $\varphi_L - \psi_L$ низкоэнергетической области $\varphi_L = \psi_L = -180 \div 0^\circ$; *B* — $\varphi_L = -180 \div 0^\circ$, $\psi_L = 0 \div 180^\circ$; *L* — $\varphi_L = \psi_L = 0 \div 180^\circ$; *P* — $\varphi_L = 0 \div 180^\circ$, $\psi_L = -180 \div 0^\circ$. Для D-остатка справедливы соотношения $\varphi_D = -\varphi_L$, $\psi_D = -\psi_L$ и $\chi_D = -\chi_L$, и, следовательно, его области *R*, *B*, *L* и *P* на карте $\varphi_D - \psi_D$ изоморфны областям *L*, *P*, *R* и *B* на карте $\varphi_L - \psi_L$. Конформации боковой цепи остатка D-Glu обозначены цифрами 1, 2, 3, которые соответствуют значениям углов вращения $\chi^{1,2}$ в областях 0–120, 120–240 и 240–360°. Поскольку угол χ^3 всегда близок к 90°, для него цифровой индекс опущен. Как видно из табл. 1, наиболее предпочтительны полусвернутые формы *P-R-P* и *P-R-L*. Они стабилизируются в основном благодаря эффективному взаимодействию боковой цепи остатка D-Glu с основной цепью первого остатка, энергия которого в глобальной конформации *P-R-L*₁₂ составляет -5,3 ккал/моль. Полусвернутые формы другого типа (*L-B-P* и *L-B-L*), а также все свернутые и развернутые формы исключают возможность такого взаимодействия и поэтому значительно менее выгодны.

Допустимые конформации связанной с пиранозным циклом N-ацетильной группы были найдены из кривой зависимости энергии N-ацетил-D-глюкозамина от угла вращения Q_G^2 (рис. 2). Ориентации CH_2OH -групп из-за удаленности не оказывают влияния на эту зависимость, и поэтому

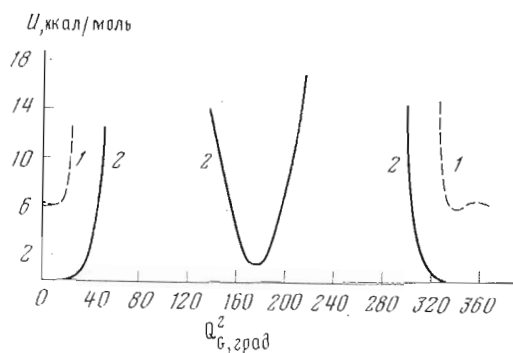


Рис. 2. Зависимость энергии N-ацетил-D-глюкозамина от ориентации N-ацетильной группы. 1 — амид в *цис*-конфигурации, 2 — амид в *транс*-конфигурации

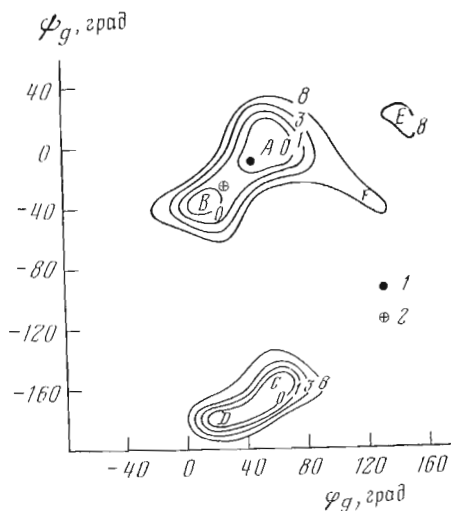


Рис. 3. Конформационная карта (β 1-4)-N-ацетил-D-глюкозаминил-N-ацетил-D-глюкозамина. 1 и 2 — кристаллические конформации целлобиозы [28] и α -хитина [27]

они были зафиксированы при углах $Q_G^5 = 180^\circ$ и $Q_G^6 = 60^\circ$. Это положение не менялось и в дальнейшем исследовании. Согласно рис. 2, при *транс*-конфигурации амидной связи (сплошная линия) возможны два положения N-ацетильной группы — $Q_G^2 \sim 0$ и 180° , причем второе на 1,2 ккал/моль менее выгодно. *Цис*-конфигурация связи (пунктирная линия) допускает единственное положение $Q_G^2 \sim 0^\circ$, которое уступает по энергии наиболее предпочтительному ~ 6 ккал/моль. Таким образом, оптимальной ориентации N-ацетильной группы отвечают углы $Q_G^2 \sim 0^\circ$ и $\omega_G \sim 180^\circ$, что совпадает с данными Пинкуса и соавт. [25]. Так же ориентирована N-ацетильная группа в кристаллической α -D-глюкозе [26].

Чтобы найти стабильные конформации фрагмента G-M, мы построили сначала три конформационные карты $\varphi_g - \psi_g$ для G1-G2, где атом O₃ второго кольца не связан с остатком D-молочной кислоты и поэтому вращение вокруг связей C1-O1(φ_g) и O1-C4(ψ_g) наименее заторможено. Карты отличались ориентацией СН₂ОН-группы второго кольца, для которого были выбраны три отвечающих торсионным минимумам значения угла $Q_{G2}^5 - 60, 180$ и -60° . Угол Q_{G2}^6 фиксировался при 180° . Оказалось, что положение минимумов и форма областей низкой энергии не зависят от выбора Q_{G2}^5 , но карта при $Q_{G2}^5 = 60^\circ$ наименее предпочтительна как по энергии,

Форма G-M	Форма пептида	Относительная энергия, ккал/моль	ϵ^1	ϵ^2	G			Φ_g
					Q^2	Q^5	Q^6	
A	<i>P-R-L</i>	0,0	116,0	116,0	-7	180	60	54
	<i>P-B-L</i>	5,7	116,0	116,0	-6	180	60	59
	<i>L-R-L</i>	6,2	119,0	115,6	-8	180	60	63
	<i>L-B-L</i>	3,5	117,6	118,2	-8	180	60	62
B	<i>P-R-L</i>	3,3	116,0	116,0	2	180	60	-1
	<i>P-B-L</i>	5,4	118,9	118,9	3	180	60	1
	<i>P*-R-L</i>	1,5	119,0	118,8	5	180	60	13
	<i>L-B-L</i>	8,8	116,0	116,0	10	180	80	-3
C	<i>P-R-L</i>	9,9	116,0	116,0	-3	180	60	60
	<i>P-B-L</i>	11,0	116,0	116,0	-3	180	60	60
	<i>L-R-L</i>	7,6	116,0	116,0	-2	180	60	60
	<i>L-B-L</i>	9,4	116,0	116,0	-4	180	60	56

Примечание. В идентификаторе формы пептида первый символ относится к остатку отличаются от 180° и поэтому не приводятся. Все не указанные гидроксильные и метильные

так и по энтропии, что согласуется с экспериментальными данными [18]. Конформация $Q_{G2}^5 = 60^\circ$ невыгодна в основном из-за дестабилизирующего взаимодействия гидроксила с первым остатком глюкозы.

На рис. 3 приведена карта $\varphi_g - \psi_g$, отвечающая углу $Q_{G2}^5 = -60^\circ$, из которой видно, что конформационные возможности дисахарида G1-G2 резко ограничены. Конформационные состояния A и B, C и D попарно близки между собой, E и F значительно уступают им по энергии и энтропии. Интересно сопоставить полученный результат с экспериментальными и расчетными данными по α -хитину — ($\beta 1-4$)-полимеру и N-ацетил-D-глюкозамину и целлобиозе — молекуле, в которой два остатка D-глюкозы соединены ($\beta 1-4$)-связью. Строение α -хитина было впервые найдено Карлстрёмом [4] и позже уточнено Минком и Блэкуэллом [27]. Экспериментальной конформации отвечают углы $\varphi_g \sim 23$, $\psi_g \sim -24^\circ$, которые попадают на нашей карте в область минимума B. Согласно кристаллической структуре целлобиозы, найденной Флори [28], углы φ_g и ψ_g равны примерно 40 и -10° , т. е. отвечают конформации A. Подробный полуэмпирический расчет целлобиозы проведен Рисом и Скерретом [17], а также Сазиянараяном и Рао [29]. Рис и Скеррет дают две не разделенные барьером оптимальные конформации $\varphi_g \sim 40$, $\psi_g \sim -10^\circ$ и $\varphi_g \sim 0$, $\psi_g \sim -40^\circ$. Конформация $\varphi_g \sim 40$, $\psi_g \sim -10^\circ$ оптимальна и по данным Сазиянараяна и Рао. Вторая конформация Риса и Скеррета по карте Сазиянараяна и Рао является невыгодной. Вместо нее они приводят другой минимум ($\varphi_g \sim 160$, $\psi_g \sim 0^\circ$), который уступает глобальному ~ 3 ккал/моль. Таким образом, согласно нашим обозначениям Рис и Скеррет приводят конформации A и B, а Сазиянараян и Рао — A и E. Полученные нами минимумы C и D отсутствуют как у Риса и Скеррета, так и у Сазиянараяна и Рао. Область A наиболее предпочтительна для целлобиозы и по данным Пипкуса и соавт. [25]. Бурже с соавт. [5], моделируя атомы жесткими сферами, нашли, что для фрагмента G-M оптимальна конформация $\varphi_g \sim 60^\circ$, $\psi_g \sim -10^\circ$, попадающая, по нашим данным, в область минимума A. Аналогичным способом Вирудачалам и Рао [10] пришли к выводу, что для димера G-M разрешена только форма A, тогда как форма B, отвечающая конформации α -хитина, запрещена стерически.

В табл. 2 приведены результаты минимизации энергии молекулы G1-G2 в каждой из областей A-F. Из них конформации A-E были рас-

гликопептида G-M-L-Ala-D-Glu-NH₂

ψ_g	M						L-Ala		D-Glu			
	Q ²	Q ⁵	Q ⁶	Q ³	φ^1	ψ^1	φ^2	ψ^2	φ^3	ψ^3	χ^1	χ^2
-12	14	171	-179	24	157	-54	-118	-61	101	59	60	-179
-6	14	171	-179	24	161	-60	-128	169	100	60	60	180
9	16	172	-179	20	156	50	-83	-61	102	59	60	-178
2	16	172	180	20	162	48	-152	-177	101	56	61	180
-37	10	-61	180	30	161	-61	-106	-67	105	59	59	-178
-34	10	-61	180	31	161	-64	-108	121	93	56	56	62
-35	9	-63	180	31	165	-4	-168	-68	100	58	59	-176
-30	9	-63	180	30	148	54	-120	60	96	55	60	180
-173	6	177	180	34	158	-71	-79	-52	106	60	64	-179
-173	9	175	180	33	159	-66	-99	55	103	57	60	180
-173	6	177	180	33	160	44	-91	-60	101	59	60	-178
-172	5	175	180	33	168	51	-120	35	97	57	60	180

D-молочной кислоты, который формально рассматривается как остаток D-Ala. Углы ω мало группы молекулы фиксированы в скрещенной конформации.

смотрены далее для фрагмента G-M. На рис. 4 приведены карты Q_M^3 - φ^1 для A, B и C. Области карты, отвечающие предполагаемым конформациям D и E, оказались очень высокоэнергетическими. Угол ψ^1 был фиксирован при значении, соответствующем области P остатка D-Ala. Другое значение, соответствующее минимуму в области L, на этой стадии не рассматривалось, так как оно приводит лишь к иной ориентации карбоксильной группы, что не может существенно повлиять на результаты расчета. Как видно, области низкой энергии резко ограничены, причем конформация A дисахарида наиболее предпочтительна. Если для фрагмента G1-G2 конформации B и C энергетически не уступали A, то в данном случае, исходя из анализа карт, они проигрывают ей 10 ккал/моль. После минимизации эта разница уменьшается, и конформации B и C уступают A соответственно 3,3 и 4,5 ккал/моль. Независимо от углов вращения вокруг гликозидной связи остаток D-молочной кислоты ориентирован одним и тем же способом, которому в конформации A отвечают углы $Q_M^3 \sim 10^\circ$, $\varphi^1 \sim 160^\circ$, а в B и C — углы $Q_M^3 \sim 40^\circ$, $\varphi^1 \sim 160^\circ$. Форманек с соавт. [3] допускают и другую ориентацию D-молочной кислоты, когда ее метильная группа направлена не в сторону гликозидной связи, как в первой ориентации, а в сторону N-ацетильной группы муравьей кислоты. Такая ориентация в форме A для димера G-M отвечает углам $Q_M^3 \sim 5^\circ$, $\varphi^1 \sim -40^\circ$ и уступает минимуму $Q_M^3 \sim 10^\circ$, $\varphi^1 \sim 160^\circ$ более 10 ккал/моль. Для форм B и C проигрыш составляет 20 и 200 ккал/моль, поэтому предложенная Форманеком и соавт. [3] альтернативная ориентация остатка D-молочной кислоты нереальна.

На заключительной стадии расчета был рассмотрен показанный на рис. 1 гликопептид. Его конформации в нулевом приближении определялись сочетанием форм A, B и C для фрагмента G-M с найденными ранее формами основной цепи CH₃CO-D-Ala-L-Ala-D-Glu-NH₂. Каждая форма трипептида была представлена одной, наиболее предпочтительной конформацией L; P отличается от нее лишь одним углом ψ^3 , значение которого не играет существенной роли, так как он относится к концевому остатку D-Glu. Таким образом, для формы A, например, были проанализированы следующие конформации гликопептида: A-P-R-L₁₂, A-L-B-L₁₂, A-P-B-L₁₁,

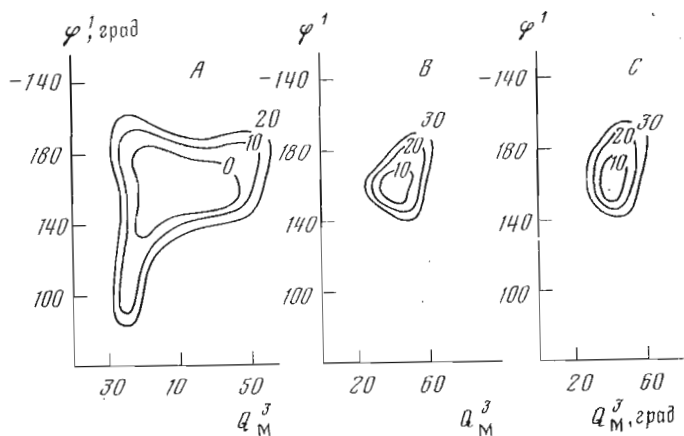


Рис. 4. Конформационные карты $Q_M^3 - \varphi^1$ ($\beta(1-4)$ -N-ацетил-D-глюкозаминил-N-ацетил-D-мурамовой кислоты)

*A-L-R-L*₁₂. Ради экономии машинного времени перед минимизацией каждой формы углы в пептидной части были уточнены путем построения кривой зависимости энергии от φ^1 и карт $\varphi^2 - \varphi^3$, $\varphi^3 - \chi^1$. В табл. 3 приведены геометрические и энергетические параметры молекулы, полученные после минимизации.

Все конформации с *C*-формой дисахаридной части, согласно табл. 3, уступают глобальной более 7,6 ккал/моль и поэтому не представляют интереса. Такой проигрыш обусловлен в основном меньшей энергетической предпочтительностью самой формы *C* и невыгодной для взаимодействия с пептидной частью ориентацией первого остатка глюкозы. Конформация *B-L-R-L*₁₂ после минимизации перешла в *B-P*-R-L*₁₂ (звездочка означает, что отнесение остатка *D*-молочной кислоты к области *P* является условным); ее угол φ^1 находится между *L*- и *P*-областями. Интересно, что такая конформация сочетается только с *B*-формой дисахаридной части. Апробация ее с формами *A* и *C* приводит к увеличению энергии. Таким образом, только конформации *A-P-R-L*₁₂ и *B-P*-R-L*₁₂ являются низкоэнергетическими. Среди конформаций с *A*-формой дисахарида оптимальное взаимодействие остатков глюкозы с пептидной частью обеспечивает форма *P-R-L*₁₂, что главным образом и обуславливает наибольшую стабильность конформации *A-P-R-L*₁₂. То же самое справедливо и в отношении конформаций с *B*-формой дисахарида, но в этом случае благодаря значительной деформации валентных углов ϵ^1 и ϵ^2 , а также типичной для этой формы конформации *P** остатка *D*-молочной кислоты форма *P*-R-L*₁₂ может конкурировать с формой *P-R-L*₁₂ в отношении указанного выше взаимодействия. Кроме того, поскольку деформация угла ϵ^1 заметно повышает энергию дисахарида, именно конформация *B-P*-R-L*₁₂ является наиболее предпочтительной после *A-P-R-L*₁₂. Этот результат не согласуется с данными Вирудачалама и Рао [10], которые исключили форму *B* на стадии построения контактной карты $Q_M^3 - \varphi^1$ для фрагмента *G-M*.

В глобальной конформации гликопептида *A-P-R-L*₁₂ реализуется сильная *H*-связь между *NH*-группой остатка *L-Ala* и *N*-ацетильной группой мурамовой кислоты, которая дополнительно стабилизирует и без того жесткую ориентацию остатка *D*-молочной кислоты. Она была предположена также Форманеком с соавт. [3] и Вирудачаламом и Рао [10]. Кроме того, в работе [3] указывается на образование *H*-связи карбоксильного кислорода *D*-молочной кислоты с *SN*₂*OH*-группой остатка *N*-ацетил-*D*-глюкозаминила. По нашим данным, такое взаимодействие является слабым, что согласуется с результатами работы [10]. Для параметров, определяю-

щих конформацию фрагмента G-M, мы получили значения, очень близкие к данным Вирудачалама и Рао [10] (заключены в скобки): $\varphi_g=54(48)$, $\psi_g=-12(-6)$, $Q_M^3=24(18)$, $\varphi^1=157(154)$, $\psi^1=-54^\circ(-37^\circ)$. Однако по результатам нашего анализа совершенно иную ориентацию имеет оставшаяся часть пептидного привеска. В нашей модели остаток *L*-Ala, следующий за остатком *D*-молочной кислоты, имеет конформацию *R*, тогда как согласно исследованиям Форманек и соавт. [3], Баршикеля и соавт. [9], Вирудачалама и Рао [10] он должен иметь конформацию *B*. Из табл. 3 видно, что состояние *B* для остатка *L*-Ala возможно только в конформации *A-L-B-L*₁₂, которая проигрывает *A-P-R-L*₁₂ 3,5 ккал/моль. Повышение энергии связано прежде всего с тем, что состояние *B* для *L*-аланина исключает возможность взаимодействия боковой цепи остатка *D*-Glu с первым остатком глюкозы.

Следует подчеркнуть, что вывод о *B*-конформации *L*-аланина получен указанными выше авторами при исследовании пента- и гексапептидов, поэтому не исключено, что конформация *R* выгодна для этого остатка только с короткими привесками к *N*-ацетил-*D*-мурамовой кислоте.

ЛИТЕРАТУРА

- Keleman M. V., Rogers H. J. (1971) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68, 992—996.
- Oldmixson E. H., Glauser S., Higgins M. L. (1974) Biopolymers, 13, 2037—2060.
- Formanek H., Formanek S., Wawra H. (1974) Eur. J. Biochem., 46, 279—294.
- Carlström D. (1957) J. Biophys. Biochem. Cytol., 3, 669—683.
- Burge R. E., Fowler A. G., Reaveley D. A. (1977) J. Mol. Biol., 117, 927—953.
- Labischinski H., Barnickel G., Bradaczek H., Giesbrecht P. (1979) Eur. J. Biochem., 95, 147—155.
- Donohue J. (1953) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 39, 470—478.
- Burge R. E., Adams R., Balyuzi H. H. M., Reaveley D. A. (1977) J. Mol. Biol., 117, 955—974.
- Barnickel G., Labischinski H., Bradaczek H., Giesbrecht P. (1979) Eur. J. Biochem., 95, 157—165.
- Virudachalam R., Rao V. S. R. (1979) Biopolymers, 18, 571—589.
- IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry, IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1971) Biochem. J., 125, 673—695.
- IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) Biochemistry, 9, 3471—3479.
- Momany F. A., McGuire R. F., Burgess A. W., Scheraga H. A. (1975) J. Phys. Chem., 79, 2361—2381.
- Hybl A., Rundle R. E., Williams D. E. (1965) J. Amer. Chem. Soc., 87, 2779—2788.
- Rao V. S. R., Foster J. F. (1963) J. Phys. Chem., 67, 951—960.
- Rao V. S. R., Vijayalakshmi K. S., Sundararajan P. R. (1971) Carbohydr. Res., 17, 341—352.
- Rees D. A., Skerret R. J. (1968) Carbohydr. Res., 7, 334—340.
- Sandaralingam M. (1968) Biopolymers, 6, 189—213.
- Scott R. A., Scheraga H. A. (1966) J. Chem. Phys., 45, 2091—2101.
- Poland D., Scheraga H. A. (1967) Biochemistry, 6, 3791—3800.
- Scheraga H. A. (1968) Advances Phys. Org. Chem., 6, 103—184.
- Blukis V., Kasai P. H. (1963) J. Chem. Phys., 38, 2753—2758.
- Полов Е. М., Дашевский В. Г., Лилкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1968) Молекулярн. биология, 2, 612—620.
- Lewis P. N., Momany F. A., Scheraga H. A. (1973) Isr. J. Chem., 11, 121—152.
- Pincus M. R., Burgess A. W., Scheraga H. A. (1976) Biopolymers, 15, 2485—2521.
- Johnson L. N. (1966) Acta crystallogr., 21, 885—891.
- Minke R., Blackwell J. (1978) J. Mol. Biol., 120, 167—181.
- Flory P. J. (1956) Proc. Roy. Soc., A234, 60—68.
- Sathyaranayana B. K., Rao V. S. R. (1971) Biopolymers, 10, 1605—1615.

Поступила в редакцию
30.V.1980

CONFORMATIONAL ANALYSIS OF COVALENT COMPLEX OF O- β -N-ACETYL-D-
GLUCOSAMINYL-(1-4)-N-ACETYL-D-MURAMIC ACID WITH
L-ALANYL-D-GLUTAMYL AMIDE

MAKSUMOV I. S., GODGAEV N. M., POPOV E. M.

*S. M. Kirov Azerbaijan State University, Baku; M. M. Shemyakin Institute
of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Conformational analysis of glycopeptide built of O- β -N-acetyl-D-glucosaminyl-(1-4)-N-acetyl-D-muramic acid covalently bound to L-Ala-D-Glu-NH₂ has been carried out. A significant difference between the most preferred conformation of the disaccharide unit and that of α -chitin was revealed. The stable form of N-Ac-D-Ala-L-Ala-D-Glu-NH₂ was shown to be the same in the glycopeptide and in free tripeptide. The calculated structure for glycopeptide was compared with the available theoretical and experimental data.